

UNIVERSITÉ DE PARIS VI
FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

Année 1971

THÈSE

N°

POUR LE

75

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

Jean-Jacques PICARD

ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 17 02 43 à Bois-Colombes

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 1971

TITRE

**Aspects Anatomiques du Cortex Surrénal
chez le sujet âgé
relations avec l'Hypertension Artérielle**

Président : Professeur BERTHAUX

A MES PARENTS

A MON FRERE

A TOUS MES AMIS

Qu'ils trouvent ici
le témoignage de mon affection.



A Monsieur le Professeur BERTHAUX

Qui m'a inspiré le sujet de
cette thèse et qui m'a fait
le grand honneur d'en accepter
la présidence.

Qu'il trouve ici le témoignage
de ma reconnaissance et de
ma grande admiration.

Au Docteur Françoise FORETTE

Qui m'a guidé dans la
réalisation de cette thèse.

Je la remercie vivement de
ses précieux conseils et de
l'aide active qu'elle m'a
apportée.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556014_0015

A Monsieur le Professeur CHOMETTE

Qu'il trouve ici l'expression de
mon admiration et mes remerciements
les plus sincères pour le temps
qu'il a bien voulu me consacrer.

A Monsieur le Professeur BRUMPT

Dont l'enseignement m'a été si
précieux.

En gage de mon respectueux
dévouement.

A MES MAITRES D'EXTERNAT -

Professeur BERTHAUX

Professeur LE BRIGAND

Professeur MONOD-BROCA

Professeur JAMAIN

Docteur BLATRIX

Docteur DEMASSIEUX

A tout le personnel soignant de la
IIIème Division de l'Hôpital d'IVRY

Avec mes sincères remerciements.

A Mademoiselle Claude MITOGENE

Dont la présence à mes côtés
me fut un inestimable réconfort.

I N T R O D U C T I O N

=====

Les surrénales des sujets âgés présentent, à l'autopsie, dans une proportion relativement importante (10 à 40% selon les auteurs), des formations adénomateuses typiques ou des aspects d'hyperplasie manifeste siégeant au niveau de leur cortex.

Ces formations, bien que pouvant être de taille importante, ne semblent jamais devoir entraîner de syndromes hormonaux d'hypercorticisme (du moins aucun signe clinique n'en est retrouvé dans les antécédents de ces sujets).

Par contre, la constatation d'une hypertension artérielle chez le vieillard est chose assez courante. Il apparaît donc intéressant de rechercher les rapports pouvant exister entre la présence de tels adénomes et la constatation d'une hypertension.

Toutefois, si ces anomalies corticales sont toujours constatées, elles ne sont pas décrites de manière

identique par tous les auteurs; et la recherche d'une corrélation avec un état hypertensif apparaît dès lors soumise à un impératif de classification.

Après un rappel sur l'histophysiologie du cortex surrénal, nous ferons, dans une première partie, une analyse des principales publications ayant trait à ce sujet en essayant d'en montrer les différences majeures. Dans un second chapitre, nous exposerons nos cas personnels et, après avoir défini nos critères et nos méthodes d'étude, nous les comparerons avec les données précédentes.

-:-:-

LES ADENOMES ET LES HYPERPLASIES
DE LA CORTICO SURRENALE CHEZ LE SUJET AGE

=====

I) - LE CORTEX SURRENAL NORMAL - RAPPEL HISTOPHYSIOLOGIQUE

Le cortex surrénal est au point de vue histologique divisé en trois zones :

- a) - une zone externe ou glomérulée,
- b) - une zone moyenne ou fasciculée,
- c) - une zone interne ou réticulée.

La zone glomérulée comprend des cellules hautes, étroites, à noyau arrondi, dense, nucléolé, avec un cytoplasme plus ou moins basophile pouvant être vacuolé. Il existe de nombreuses enclaves lipidiques et des granulations d'A.R.N. L'histochemie montre un équipement enzymatique varié -deshydrogénases maliques et succiniques peuvent être mises en évidence; par contre, elles ne contiennent pas de phosphatases acides et alcalines ni d'estérases).

La zone fasciculée, faite de cellules volumineuses, polyédriques, à cytoplasme clair, vacuolé, contenant d'importantes quantités de lipides et de cholestérol, délimitant des espaces optiquement vides ayant conduit à leur désignation sous le nom de spongiocytes. La couche externe de la fasciculée est aussi dénommée "couche spongieuse". On y trouve un système enzymatique réduit et peu de granules d'A.R.N.

La zone réticulée : les cellules y sont plus petites, non orientées, espacées largement les unes des autres; leur cytoplasme, eosinophile, contient relativement peu de cholestérol et de lipides. Ces cellules ont été appelées cellules compactes; des granules d'A.R.N. sont présents dans le cytoplasme en grande quantité et l'histo-chimie montre la présence de nombreux enzymes tels que : phosphatases acides et alcalines, deshydrogénases succiniques, maliques et isocitriques (qui sont caractéristiques de cette zone), ainsi que des estérases.(SKELTON).

La vascularisation de ce cortex est classiquement assurée par des artères capsulaires (ou artères surrénales). Ces artères proviennent de trois sources différentes :

les veinules ont une structure musculaire longitudinale qui varie selon la région de la glande où elles se trouvent; elles se drainent dans des sinus veineux centraux pourvus, eux aussi, d'un tel système musculaire qui les met en contact avec la veine centrale.

Histophysiologie - On a voulu attribuer à chacune de ces zones une sécrétion élective :

- pour la glomérulée, les hormones minéralo-corticoïdes,
- pour la fasciculée, les hormones gluco-corticoïdes,
- pour la réticulée, les hormones sexuelles (androgènes).

Si, à la suite des travaux de DEANE et de GIROUD, il est bien admis que la zone glomérulée a l'exclusivité de la sécrétion de l'aldostérone, il n'en est pas de même pour les autres zones; et les théories de JONES (attribuant à chaque zone une sécrétion particulière) doivent être un peu modifiées. Les conceptions de YOFFEY et de SYMINGTON viennent compliquer cette théorie séduisante par sa simplicité. Pour ces deux auteurs les stéroïdes en C_{21} (cortisol et corticostérone) qui sont produits pour les besoins quotidiens sont élaborés dans la zone réticulée; lorsque, sous certaines

conditions (stress ou perfusion d'A C T H), un besoin plus élevé en hormones stéroïdiennes se fait sentir, ce sont les cellules de la zone fasciculée qui supportent cette surcharge momentanée. Ces cellules qui, auparavant, étaient de type clair et bourrées de cholestérol, perdent dans ces conditions leur charge lipidique et prennent l'aspect de cellules compactes de type réticulé.

La zone réticulée est une zone active de synthèse stéroïdienne alors que la zone fasciculée apparaît comme une zone de stockage des précurseurs hormonaux et non comme une zone de stockage hormonal proprement dite.

En fait, s'il existe une certaine électivité physiologique, il n'y a pas d'exclusivité.

Les minéralo-corticoïdes et, plus précisément, la D O C A et l'aldostérone, entraînent une rétention de sodium et une déperdition de potassium.

Les gluco-corticoïdes (cortisone, cortisol), outre leur action anti-inflammatoire et anti-allergique, agissent sur les différents métabolismes en favorisant l'anabolisme glucidique et au contraire le catabolisme protidique.

Quant aux 17 ceto (androgènes), ils reproduisent fidèlement l'action des hormones mâles, ayant parallèlement une action anabolisante sur le métabolisme protidique.

Nous insisterons particulièrement sur l'aldostérone et sa régulation.

Isolée en 1953 par SIMPSON, TAIT et REICHTEIN, sous forme cristallisée, l'aldostérone de structure chimique parfaitement définie est la 18-oxo-corticostérone (ou, d'après la nomenclature, la 11-beta, 21-dihydroxy, 4-prégnène, 3-20-dione, 18-al).

Il s'agit d'une hormone stéroïde à 21 atomes de carbone, comportant la structure delta-4-3-cétone de la plupart des hormones stéroïdes, ainsi que le 11-beta-hydroxyl caractéristique des cortico-stéroïdes. Elle tire son nom d'aldostérone de la fonction 18-aldéhyde qui fait sa particularité chimique.

Elle est sécrétée exclusivement par la zone glomérulée du cortex surrénal à la dose moyenne de 6 à 12 microgrammes par 24 heures chez l'homme.

Son rôle en physiologie est bien précisé : cette hormone contrôle le bilan du Na^+ et du K^+ . Il s'agit d'un

minéralo-corticoïde exclusif, sans effet sur les métabolismes glucidiques et protidiques, ce qui l'oppose aux autres cortico-stéroïdes.

Son action s'exerce essentiellement par l'intermédiaire du rein. Son lieu d'action (précisé grâce à la technique de la diurèse interrompue) est le tube distal. Elle active à ce niveau le transport tubulaire des ions Na^+ réabsorbés en échange d'ions K^+ et H^+ sécrétés.

Le bilan du K^+ tend donc, sous l'influence d'injections d'aldostérone, à devenir négatif, ce qui conduit à une déplétion potassique; l'hypokaliémie en est le reflet sans qu'elle soit rigoureusement parallèle au déficit potassique déterminé par la mesure du K échangeable.

En dépit de la déperdition potassique et de l'hypokaliémie, la fuite urinaire du potassium persiste sous l'effet de l'aldostérone tant qu'il y a dans l'urine du tube distal des ions Na^+ disponibles pour le processus d'échange.

Le bilan du Na^+ suit une évolution moins simple : il tend à être positif. L'augmentation du sodium échangeable va de pair avec une diminution du potassium échangeable; le K^+ cellulaire est remplacé par du Na^+ ; il y a ainsi conservation du capital cationique intra-cellulaire. (L'ion

Na^+ n'est retenu que dans la mesure où il remplace un ion K^+ perdu).

Toutefois, l'organisme reste capable, en dépit de l'hyper-aldostéronisme, d'éliminer le sodium en fonction des apports, c'est-à-dire d'équilibrer le bilan sodique entrées-sorties. C'est le phénomène d'échappement.

Ces effets s'expliquent par l'intervention de l'aldostérone dans un processus cellulaire actif de transport du sodium. D'importants travaux (CRABBE et DE WEER, MULLER et O'CONNOR) relient l'action cellulaire de l'aldostérone à la synthèse accrue de protéines.

La synthèse d'acide ribonucléique précède dans le temps le début de la stimulation du transport actif de sodium provoquée par l'aldostérone. On peut donc conclure que la réabsorption du sodium est liée à l'existence d'une protéine de transport spécifique. L'aldostérone active la réabsorption en stimulant la synthèse de novo de cette protéine spécifique.

L'étude des mécanismes de régulation et de sécrétion de l'aldostérone a donné lieu à de nombreuses hypothèses

dont certaines ont été vérifiées; d'autres, au contraire, abandonnées. (Le rôle de l'épiphyse est actuellement nié par bien des auteurs).

Les travaux de BARTTER ont eu le mérite de souligner le rôle capital joué par la volémie dans la régulation de la sécrétion de l'aldostérone. L'augmentation de la volémie (perfusion de plasma par exemple) freine la sécrétion d'aldostérone. La baisse de la volémie (hémorragie) l'augmente. Pour BARTTER cette régulation comporte un circuit réflexe avec des volorécepteurs situés, les uns dans la paroi de l'oreillette droite, les autres dans les parois artérielles au niveau des sinus carotidiens.

Plus récemment, il a été prouvé que les effets des modifications de la volémie sur la sécrétion d'aldostérone s'exerçaient par l'intermédiaire de la rénine et de l'angiotensine, ainsi que GENEST et LARAGH l'ont montré. DEANE et MASSON avaient déjà déclenché, chez le rat, des signes d'hyperactivité dans la zone glomérulée du cortex surrénal par injection de rénine. AMES a montré que les injections d'angiotensine augmentent la sécrétion d'aldostérone. De même chez l'homme, BIRON note une augmentation de

l'aldostéronurie après perfusion d'angiotensine.

Les travaux de DAVIS ont fait le point en précisant que les récepteurs "sensibles" aux variations du volume intra-vasculaire étaient localisés dans les reins au niveau des artérioles afférentes glomérulaires.

C'est avec TOBIAN, HARTROFT et WHITE que l'on aboutit à la conception actuelle des mécanismes régulateurs de la sécrétion de rénine.

La rénine est une protéine de poids moléculaire voisin de 43.000. Elle est sécrétée par l'appareil juxta-glomérulaire. C'est un enzyme qui agit sur un substrat plasmatique fait de plusieurs alpha-2 globulines élaborées par le foie. Elle scinde ce substrat et libère un décapeptide ou angiotensine-I, lui-même transformé par un enzyme de conversion en angiotensine-II, octapeptide porteur de l'activité biologique.

L'angiotensine-II est le plus puissant vasopresseur connu; il entraîne une vasoconstriction intense sur les artérioles périphériques, surtout dans le territoire splanchnique.

D'autre part, la rénine joue sur l'équilibre ionique: rétention sodée avec passage intra-cellulaire du sodium et fuite du potassium hors des cellules; ceci, en grande partie du fait de l'aldostérone dont elle entraîne la sécrétion, mais aussi directement.

Pour certains auteurs (CIER), ce trouble métabolique du Na^+ est le fait essentiel : l'altération du gradient de concentration du Na^+ et du K^+ entre les cellules musculaires lisses des artérioles et le milieu intérieur entraîne un trouble de la contraction des cellules musculaires et, secondairement, des altérations morphologiques responsables de la pérenisation de l'hypertension.

On a longtemps pensé que c'était l'ischémie rénale qui entraînait seule la sécrétion de renine. On retient actuellement, en fait, quatre facteurs :

- 1°) - la pression de perfusion rénale ainsi que les travaux de SKINNER, Mc CUBBIN et PAGE l'ont montré : une baisse de la pression moyenne déclenche la sécrétion;
- 2°) - la composition de l'urine dans le tube distal. Pour VANDER et MAXWELL, une diminution de la concentration

en Na^+ dans le tube distal entraîne une augmentation de la sécrétion de rénine;

- 3°) - le système nerveux sympathique. Son rôle est certain mais mal connu;
- 4°) - les variations du volume sanguin. Ce facteur pouvant être relié à la pression de perfusion rénale.

-:-:-

2) - PRINCIPAUX ASPECTS ANATOMO-PATHOLOGIQUES DE LA SURRENALE SENILE -

Si la fonction cortico-surrénalienne a été explorée à maintes reprises chez le vieillard (notamment en ce qui concerne les gluco-corticoïdes) ALBEAUX-FERNET, KOWALEWSKI, ROMANOFF et PINCUS, il n'en est pas de même de ses aspects histologiques.

C'est PUECH, COMBIER et PAGES à Montpellier, et SCHWARTZ, WARTER et PIVEL (Paris et Strasbourg) qui ont le mérite de s'être penchés d'une manière approfondie sur ces

problèmes, dans un passé relativement récent.

Pour ces auteurs, à qui nous emprunterons l'essentiel de ce rappel, contrairement à l'idée d'involution sénile que l'on pourrait avancer, il se produit chez le vieillard une légère augmentation en volume et en poids de la glande surrénale, avec un poids moyen de 11,8 gr. pour l'ensemble des glandes, ce qui est sensiblement peu différent de ce que l'on constate chez l'adulte.

Ils distinguent un état de fond de la surrénale histologiquement caractérisé par :

- a) - une hyperplasie parenchymateuse avec cellules et acini augmentés de volume et bourrés d'enclaves lipidiques. Il est fréquent de voir des groupes d'acini s'isoler et adopter une disposition circulaire préfigurant les nodules micro-adénomateux et adénomateux. Ces nodules pré-adénomateux ou micro-adénomateux sont constatés dans plus de 50% des cas étudiés. Ces micro-adénomes sont toujours développés à partir de la zone fasciculée; ils notent parallèlement une légère diminution de la zone réticulée et de la glomérulée. Cette hyperplasie parenchymateuse prédominant sur la fasciculée s'explique pour ces auteurs par la nécessité du maintien de la fonction glucido-protidique dans sa totalité. Ce maintien

est assuré au prix d'un effort cellulaire se traduisant par une hyperplasie pouvant même aboutir jusqu'aux formations adénomateuses. Cette hypertrophie de compensation se fait aux dépens des autres zones glomérulée et réticulée dont les sécrétions, moins importantes pour l'équilibre vital, subissent une régression sénile.

b) - L'existence d'une pléthore pigmentaire qui augmente avec l'âge, notamment au niveau de la réticulée et de la partie profonde de la fasciculée.

c) - Le tissu de soutien est moins scléreux qu'on ne le pensait autrefois (JUSNOT). Deux types de sclérose existent :

1°) - sclérose capsulaire, la plus fréquente - 75% des cas - donnant un aspect caractéristique en rayons de roues;

2°) - sclérose vasculaire, développée à partir du conjonctif des parois des sinusoides, donnant un aspect en étoiles et pratiquement toujours limitée à la zone réticulée.

d) - Les formations lymphoplasmocytaires sont une des

caractéristiques fondamentales de la surrénale sénile; il s'agit de formations nodulaires composées d'amas riches en lymphocytes, plasmocytes et histiocytes pouvant réaliser de véritables plages. Ces formations augmentent avec l'âge.

- e) - Les vaisseaux du cortex : leur paroi est profondément modifiée, hyalinose et angiosclérose sont constantes. La musculature est irrégulière, refoulant l'intima.

D'autre part, ces auteurs notent des lésions de surimpression variables avec l'état pathologique du sujet (asystolie entraînant des lésions congestives de la surrénale, etc..).

Ces travaux ont été corroborés par d'autres plus récents (BECK), qui confirment que les altérations histologiques caractéristiques de la surrénale sénile résident bien dans :

- une hyperplasie corticale,
- une abondance de formations lymphoplasmocytaires,
- une fréquence élevée des lésions vasculaires de la capsule,
- une surcharge pigmentaire,

et, d'une manière moins importante, dans un certain degré de sclérose du tissu de soutien.

Ces aspects de la surrénale sénile déterminent-ils des modifications fonctionnelles?

3) - LES ADENOMES ET LES HYPERPLASIES DE LA CORTICO-SURRENALE -
FREQUENCE CHEZ LE SUJET AGE -
(ANALYSE DES PRINCIPAUX CAS DE LA LITTERATURE).

L'abondance des formations adénomateuses dans les surrénales séniles est un fait connu depuis longtemps puisque, en 1889, LETULLE, dans sa "Note sur la dégénérescence graisseuse de la capsule surrénale", donne la première description détaillée de l'hyperplasie nodulaire. Il est suivi par PILLIET qui, en 1893, parle sous un vocable légèrement différent (évolution nodulaire graisseuse), de la senescence des capsules surrénales.

D'autres études concernant les aspects adénomateux et hyperplasiques du cortex surrénal furent ensuite effectuées, mais l'orientation de ces travaux, surtout à la suite de la description par CONN en 1955 de son syndrome

d'hyperaldostéronisme primaire, ne se fit pas par rapport à l'âge, mais dans l'optique d'une éventuelle association à l'hypertension.

Nous reprendrons les principales de ces études en insistant, quand cela nous sera possible, sur les aspects concernant les catégories d'âges les plus avancés.

En 1941, RINEHART et CAPELLER étudient les surrénales de 26 sujets atteints d'hypertension essentielle (le poids cardiaque était toujours supérieur à 400 gr. dans ce groupe), et prennent pour comparaison 100 sujets normotendus (poids cardiaque inférieur à 350 gr.).

Le poids moyen des surrénales était de 15,4 gr.⁺³ pour le groupe des hypertendus, contre 11,2 gr.⁺³ pour les normotendus.

En outre, dans la plupart des cas d'hypertension, la structure de la glande était gravement altérée. Le cortex présentait une hyperplasie adénomateuse avec des épaissements locaux et des bosselures. Au microscope les cellules ne présentaient plus leur ordonnancement en zones distinctes; les travées cellulaires étaient distordues et les cellules corticales plus grandes que normalement et avec un contenu

lipidique plus important. Les noyaux, quant à eux, étaient plus gros et hyperchromatiques (ceci dans 20 des 26 cas). Pour les auteurs, cet aspect indiquerait une hyperstimulation de la glande.

Sur les 100 sujets-contrôle, 10 seulement présentaient une hyperplasie adénomateuse dont 7 avaient les caractères histologiques précédemment décrits.

Dans 5 des 26 cas d'hypertension (environ 20%), il existait des nodules plus ou moins bien circonscrits, d'un ϕ moyen égal à 1 cm. et qui furent classés en adénomes. 4 de ces 5 cas (80%) étaient associés avec un état hyperplasique de la glande. Ceci contre une proportion de 3% d'adénomes pour les sujets contrôle dont 1/3 seulement associés à une hyperplasie nodulaire.

Toutefois, cette étude ne comporte pas de référence à l'âge des sujets; et les critères utilisés pour définir l'hypertension restent assez vagues.

RUSSI et BLUMENTHAL en 1945, dans une étude comportant 9.000 cas d'autopsies, arrivent à la proportion de 1,45% de cas d'adénomes. La taille de ces adénomes allait depuis les nodules microscopiques jusqu'à un ϕ de

6 cm. pour les plus grands. Ils sont définis microscopiquement comme étant des nodules bien délimités du tissu voisin mais non encapsulés. Les cellules des adénomes étaient identiques à celles du cortex environnant avec, toutefois, quelques déformations et quelques bouleversements dans leur architecture. Ils reconnaissent deux types cellulaires distincts : un avec cytoplasme contenant de nombreuses vacuoles lipidiques, un autre avec cytoplasme fin et granuleux. Ils admettent qu'il n'y a pas de différence nette entre hyperplasie focale et adénomes vrais sur de simples données anatomiques.

Sur les 131 cas d'adénomes ainsi trouvés, 42% étaient associés à une hypertension définie par une diastolique supérieure à 95 mm Hg. Cette proportion d'hypertension n'était que de 22% chez les sujets non adénomateux.

COMMONS et CALLAWAY en 1948, reprennent une étude du même genre portant sur 7.437 autopsies. Ils trouvent 216 adénomes, ce qui donne une incidence globale de 2,86%. Dans leur étude ne sont pris en considération que les nodules dont la taille est supérieure à 3 mm. de ϕ . Dans ces nodules l'architecture cellulaire était différente de

celle du cortex sain. Sur les 216 adénomes découverts, 4 seulement le furent chez des sujets âgés de moins de 40 ans. Ces auteurs concluent à l'augmentation de fréquence de tels aspects en fonction de l'âge. En outre, une hypertension est "retrouvée" chez 25% des sujets porteurs d'adénomes, alors qu'elle ne l'est que chez 14% des sujets dont la surrénale est intacte.

DAWSON, en 1956, étudie les aspects et les poids des surrénales de 45 sujets normotendus (23 nécropsies et 22 cas de surrénalectomie pour cancer du sein) et de 45 sujets hypertendus d'origine essentiellement (43 nécropsies et 2 surrénalectomies pour hypertension).

Les critères d'hypertension adoptés furent les suivants :

- dans les cas d'autopsie :

- a) - une diastolique supérieure ou égale à 95 mm. Hg
et une systolique supérieure ou égale à 150 mm. Hg;
- b) - un poids cardiaque supérieur ou égal à 400 g. chez les hommes et à 350 g. chez les femmes, avec prédominance de l'hypertrophie sur le ventricule gauche;
- c) - l'absence d'autres causes évidentes d'hypertension;
- d) - une atteinte vasculaire rénale consistant en une

hyperplasie de l'intima et une hypertrophie de la média dans les vaisseaux interlobaires avec hyalinose importante dans les parois de l'artère afférente glomérulaire (ceci en accord avec les données de FISCHBERG).

- dans les cas de surrénalectomie :

seuls, les chiffres tensionnels précédemment définis, furent pris en considération.

Les glandes furent pesées après dissection de la graisse périglandulaire et coupées en tranches de 3 à 4 mm. d'épaisseur. 2 tranches de chaque glande furent examinées seulement au point de vue histologique.

Les adénomes furent classés en 2 catégories, selon leurs aspects :

- adénomes de type I, petits nodules jaunes de tissu cortical rencontrés soit dans la capsule, soit à l'extérieur, constitués par les 3 couches ordinaires de la glande, ne représentant, pour cet auteur, que des îlots corticaux détachés de la glande, et non de vraies formations tumorales;
- adénomes de type II, d'une taille supérieure à 2 mm. de ϕ ,

séparés du cortex mais non encapsulés, et déformant celui-ci; microscopiquement ils étaient composés d'amas de cellules claires (bourrées de lipides) d'un type voisin des cellules fasciculées.

Il trouve un poids moyen de 11,8 g. pour les surrénales des sujets normotendus, contre 15,3 g. chez les hypertendus essentiels.

Les adénomes de type I (que nous pouvons assimiler à des hyperplasies avec micro-adénomes superficiels) furent notés chez 29% des sujets normotendus contre 33% chez les hypertendus essentiels.

Les adénomes de type II, quant à eux, furent rencontrés chez 9% des normotendus contre 16% chez les hypertendus.

Dans aucun des 2 groupes une relation entre adénomes et âge des sujets ne fut mise en évidence.

En 1958, SHAMMA et GODDARD, dans une étude comportant 78 cas d'adrénalectomie pour syndrome hypertensif et 220 cas d'autopsies de malades ayant une hypertension supérieure à 100 mm Hg pour la diastolique ou 150 mm pour la systolique, ou un poids cardiaque de 500 g. pour les hommes et 450 g. pour les femmes, (en l'absence d'atteintes

valvulaires) trouvent, dans 20% des cas d'autopsies, un adénome unique visible macroscopiquement, dont la taille varie entre 1,5 et 10,5 cm. de $\emptyset$. Ces adénomes sont définis comme étant des nodules uniques de tissu cortical, sans travées identifiables, composés d'amas cellulaires imbriqués les uns aux autres sans orientation définie. Ils sont rarement encapsulés, mais habituellement bien départagés du tissu adjacent dont il arrive qu'ils compriment les cellules.

Dans les 78 pièces d'adrénalectomie, ils trouvent la proportion de 21% d'adénomes.

Dans une série de contrôle comportant 220 cas de sujets normotendus, la fréquence des adénomes fut de 1,8%.

En ce qui concerne les nodules corticaux définis comme étant des amas cellulaires de tissu cortical, sphériques, encapsulés, plus petits et plus nombreux que les adénomes authentiques, siégeant dans le cortex ou dans la graisse péri-surrénale, d'une taille allant de 0,5 à 0,8 cm. de $\emptyset$, et se situant en général dans la glomérulée ou la fasciculée dont ils ne compriment pas les cellules, la fréquence fut de 68% chez les hypertendus et de 42% dans le groupe des normotendus.

Bien que ne donnant pas directement des références d'âges pour chaque groupe, on constate dans les chiffres proposés que les sujets d'un âge supérieur à 50 ans représentent, dans cette étude, 80% des sujets autopsiés du groupe hypertendu contre 60% du groupe de référence.

Parmi les 61 vrais adénomes trouvés, seulement 3 (5%) furent reconnus comme étant des tumeurs fonctionnelles aldostérono-sécrétantes.

KOKKO et BROWN, en 1967, publient, dans une étude comportant 1.495 nécropsies de sujets âgés de plus de 10 ans, un chiffre global de 1,41% d'adénomes corticaux, et de 7,37% d'aspects hyperplasiques pour l'ensemble des autopsies. Ils ne notent pas de proportions plus élevées d'hypertension dans les groupes adénomateux ou hyperplasiques. Contrairement à l'opinion de CONN (selon laquelle 20% des hypertendus ont un adénome cortico-surrénal à l'origine de leurs troubles), pour ces auteurs les hypertendus n'ont pas, dans la majorité des cas, d'adénome cortical, et l'hyperaldostéronisme primaire n'est pas cause de leur hypertension.

Dans leur travail, les deux surrénales furent examinées dans leur totalité et les adénomes corticaux

furent définis comme étant des nodules solitaires de tissu cortical de taille supérieure à 0,5 cm. de ϕ , non encapsulés mais comprimant le tissu adjacent et composés de cellules homogènes; le diagnostic d'hyperplasie, plus délicat, fait entrer dans sa définition des critères tels que le poids glandulaire, l'arrangement cellulaire, le contenu lipidique et l'aspect cytologique. L'hypertension fut définie pour une diastolique supérieure ou égale à 100 mm. Hg et une systolique supérieure ou égale à 150 mm. Hg (à plusieurs reprises). Pour ceux qui ne présentaient qu'une hypertension systolique ou une diastolique comprise entre 90 et 100 mm. Hg, les auteurs eurent recours au poids cardiaque, selon les critères de JONES (hypertension si poids du coeur supérieur ou égal à 350 gr. chez la femme et 400 gr. chez l'homme à condition qu'il n'y ait pas de lésion valvulaire).

Sur les 29 adénomes rencontrés, 17 sujets étaient hypertendus (58,6% des cas), 11 étaient normotendus (37,9%) et 1 ne put entrer dans aucune classification tensionnelle. Pour les 142 hyperplasies, 68,7% étaient associés à une hypertension et 25,9% étaient normotendus. Dans un groupe de contrôle comprenant 171 sujets pris dans les mêmes conditions d'âge, de sexe et de race, la fréquence de l'hypertension fut de 64,4% des cas et celle d'un état tensionnel

normal de 33,3% (2,3% des sujets ne purent entrer dans la classification).

Ces chiffres s'expliquent sans doute par l'âge élevé des sujets, puisque l'âge moyen du groupe des sujets adénomateux était de 66 ans et que celui des hyperplasies était de 63 ans. Sur les 29 adénomes, 28 provenaient de la zone fasciculée, 1 de la zone réticulée et aucun de la zone glomérulée.

Dans une étude rétrospective de 2.000 nécropsies des années 60 à 62, ils avaient trouvé une incidence globale de 1,05% pour les adénomes et 5,5% pour les hyperplasies.

La même année (1967), DEVENYI fait une étude portant sur 5.120 nécropsies de sujets de tous âges. Il ne prend en considération que les nodules corticaux d'un ϕ supérieur à 3 mm. qu'il considère tous comme de réels adénomes. De tels aspects furent rencontrés dans 3,6% des cas (185). 82% des adénomes découverts se situaient dans le groupe d'âge supérieur à 50 ans et aucun ne fut rencontré chez les sujets de moins de 30 ans.

L'hypertension fut définie sur des données cliniques et anatomo-pathologiques telles que poids cardiaque et état rénal.

Sur les 22 adénomes trouvés dans le groupe d'âge inférieur à 50 ans, 1/3 (7) seulement était associé avec un état hypertensif, dont 2 à une hypertension essentielle.

Dans le groupe de plus de 50 ans, sur les 163 adénomes rencontrés, 53 étaient associés à une hypertension essentielle, soit 32% des cas.

Cependant, il admet que les critères utilisés pour définir les adénomes ne sont pas très précis et que, notamment, la différence entre hyperplasie nodulaire et adénome réel est quelquefois difficile à faire.

Il en conclut, toutefois, à l'augmentation de fréquence des adénomes avec l'âge des sujets.

SALOMON, TCHERTKOFF et MARDEQUEO, en 1968, publient deux séries d'autopsies non sélectionnées, l'une comportant 125 cas et l'autre 100.

Dans la première, ils s'attachent particulièrement à rechercher trois catégories d'altérations au niveau du cortex surrénal.

- 1)- Les adénomes : de taille plus grande que celle des nodules corticaux, encapsulés, varient de 1 cm. à plusieurs dizaines de cm. Les tranches de section de ces adénomes présentent un tissu jaune doré avec,

au microscope, des cellules claires de type fasciculé. Les cellules sont en travées, séparées par un fin réseau vasculaire. L'aspect microscopique est celui du tissu cortical voisin avec, quelquefois, prédominance de cellules de type glomérulaire. Les mitoses anormales y sont rares.

- 2)- Les nodules corticaux : petits amas de cellules corticales, bilatéraux et multiples, de taille comprise entre 2 et 3 mm. de ϕ , encapsulés, localisés soit dans le cortex soit dans le tissu adipeux périglandulaire.
- 3)- Les ilots fasciculés ou hyperplasies focales : agrégats de cellules polyédriques, larges, à cytoplasme clair, siégeant dans la glomérulée et refoulant cette zone; ces amas ne sont habituellement pas encapsulés mais se différencient bien nettement du tissu environnant. Ces aspects seraient pour certains (ROSS et COHEN) des stades précurseurs des adénomes.

Ces auteurs définissent comme étant hypertendu tout sujet dont la maxima est supérieure à 160 mm. Hg ou la minima supérieure à 100 mm. Hg, ou bien ils admettent une maxima à 150 et une minima à 90, à condition qu'existent d'autres stigmates d'hypertension.

Ils trouvent des adénomes chez 14% des hypertendus, contre 6% chez les normotendus.

Les nodules corticaux furent trouvés chez tous les sujets (et même chez 6 nourrissons décédés pris en contrôle) et les hyperplasies dans 73% des hypertendus contre 66% chez les patients normotendus.

Dans la deuxième série, ils recherchent les mêmes altérations, pratiquant dans chaque glande des sections en séries tous les 2 mm. Chaque glande fut examinée macroscopiquement et microscopiquement dans sa totalité.

En ce qui concerne les adénomes, ils furent retrouvés chez 11,9% des sujets hypertendus, contre 6% chez les normotendus.

Les nodules corticaux furent, là encore, retrouvés dans tous les cas et les ilots fasciculés dans 69,6% des normotendus, contre 82% chez les hypertendus. Ces chiffres ne sont pas significatifs.

Les résultats de cette deuxième série coïncident bien avec ceux de la première, à savoir que les adénomes sont légèrement plus fréquents chez les sujets hypertendus, ainsi que les ilots fasciculés qui en seraient les précurseurs. Toutefois, le fait que ces adénomes soient responsables d'une hypertension n'est pas démontré et les auteurs

n'ont trouvé que 1% des cas dans lesquels il s'agissait d'un adénome aldostérono-sécrétant.

S'appuyant sur d'autres études rétrospectives, (GOETZ, ZIMMERMANN ainsi que DEVENYI) ces auteurs arrivent à la conclusion que les adénomes du cortex surrénal sont une cause relativement rare d'hypertension.

Cependant, certains cas d'adénomes sécrétants ectopiques ont été décrits, les sujets présentant une hypertension associée à des surrénales normales (FLANAGAN et Mc DONALD).

Toujours en 1968, les suédois HEDELAND, OSTBERG et HOKFELT, dans une étude prospective comportant 739 cas de sujets de plus de 20 ans non sélectionnés, arrivent au chiffre global de 8,7% d'adénomes corticaux, ce qui est considérablement plus élevé que les chiffres antérieurs.

Les glandes surrénales furent sectionnées en tranches de 1 mm. d'épaisseur et le diagnostic d'adénome fut porté principalement sur des critères macroscopiques. Leur taille variait de 2 mm. pour les plus petits à 4 cm. de ϕ pour les plus gros. L'hyperplasie corticale nodulaire ne fut pas incluse dans cette étude. Les adénomes furent étudiés histologiquement, ils présentaient le même type de cellules que le cortex environnant.

Le diagnostic d'hypertension fut porté sur une diastolique trouvée supérieure à 100 mm. Hg à plusieurs reprises et des signes électrocardiographiques ou radiologiques d'hypertrophie ventriculaire gauche. Les hypertendus furent divisés en deux groupes : ceux atteints d'hypertension probablement essentielle et ceux atteints d'hypertension secondaire chez lesquels il y avait, de toute évidence, une atteinte rénale.

Ils trouvèrent 64 adénomes, ce qui donne un chiffre global de 8,7% pour l'ensemble des cas, soit 7,2% chez les femmes et 10,3% chez les hommes.

Une hypertension fut trouvée chez 119 patients. La fréquence des adénomes était de 12,4% chez les hypertendus, ce qui n'est pas significatif.

Chez les femmes atteintes d'hypertension secondaire, aucun adénome ne fut rencontré. Chez les hommes atteints d'hypertension secondaire, la fréquence des adénomes fut de 26,7%, ce qui est probablement très significatif.

Toutefois, si l'on reprend les chiffres de ces auteurs, en ne s'occupant que des catégories d'âge supérieures à 60 ans, on trouve, pour un total de 606 sujets atteignant ou ayant dépassé cet âge, une proportion d'adénomes égale à 9,5% avec une répartition de 8,4% pour les

femmes et 10,8% pour les hommes, contre une fréquence de 4,4% dans le groupe des 133 sujets d'âge inférieur; si l'on abaisse la limite d'âge à 50 ans, on arrive à un total de 684 sujets, soit plus de 93% de l'ensemble. Ce groupe comporte 62 adénomes sur les 64 découverts (96%).

En outre, aucun adénome n'est retrouvé avant l'âge de 40 ans.

La fréquence des adénomes apparaît donc plus grande dans le groupe le plus âgé.

Dans tous ces travaux, il n'y a pas de définition concordante et la terminologie ainsi que la classification sont extrêmement variables. Si les adénomes sont bien pratiquement toujours décrits de manière unanime comme étant des nodules sphériques non encapsulés de tissu cortical, nettement individualisés du tissu normal, spongiocytaires, richement vascularisés et habituellement associés à une hyperplasie de la zone fasciculée, il n'en est pas de même des autres aspects et certains auteurs utilisent le terme d'hyperplasie nodulaire, tandis que d'autres se servent de celui de microadénome ou bien encore d'hyperplasie adénomateuse.

Par ailleurs, la définition d'un état d'hypertension

pose de nombreux problèmes et la fixation d'un seuil de normalité semble assez délicate, voire même futile pour certains (PICKERING). On conçoit donc la diversité des résultats statistiques obtenus selon les chiffres adoptés par les auteurs.

Dans une étude plus récente (1969), DOBBIE envisage le problème sous un angle différent :

1°)- il s'attache à définir les principales modifications nodulaires de l'architecture corticale et en préciser la classification.

2°)- Il essaie d'établir des relations entre la présence de nodules corticaux et l'existence d'une artériopathie des vaisseaux de la capsule, qui serait une caractéristique du vieillissement de la surrénale humaine.

Pour ce faire, dans une première série comprenant 71 glandes hyperplasiques prélevées par autopsie, il pratique des coupes en série de 3 mm. et étudie les tranches de section au microscope avec différentes colorations.

Il distingue ainsi plusieurs aspects :

1°)- Les nodules corticaux (présents dans 69 des 71 glandes examinées) de tailles et de formes variées

allant des minimales distorsions de l'architecture corticale par des amas de petites cellules claires jusqu'au gros nodule de 5 mm. de ϕ et plus qui déformait totalement la structure de la glande.

a) - Les petits nodules, de taille inférieure à 2 mm.

composés entièrement de cellules compactes, furent trouvés dans les surrénales de sujets décédés lors de stress sévère. Ils furent trouvés dans chaque région du cortex et étaient fréquemment bilatéraux.

Certaines glandes présentaient une déplétion partielle en lipides, montrant un type particulier : "aspect en hublot". Ainsi, dans certaines glandes, il fut quelquefois impossible de dire si certaines zones du cortex montraient une déplétion lipidique focale ou un aspect nodulaire débutant.

b) - Les grands nodules, de ϕ supérieur à 2 mm., ces nodules présentaient quelques aspects permettant de les différencier des petits nodules. Ils étaient composés de cellules claires et contenaient seulement de temps à autre quelques îlots de cellules compactes. Des septa fibreux donnaient souvent à la "masse nodulaire" un léger aspect lobulé, mais

les traits principaux de ce groupe étaient la présence de zones extensives de tissu myxomateux ou hyalinisé. Des formations angiomateuses furent notées une fois sur deux dans le centre de ces gros nodules avec, quelquefois, des aspects hémorragiques. Ces gros nodules avaient un type particulier de vascularisation. Leur lit vasculaire était isolé du cortex environnant par une zone de cellules corticales comprimées et de fibres de réticuline condensées.

Le trait principal du lit capillaire de tous les nodules (indépendamment de leur taille) était le défaut complet d'organisation régulière que l'on trouve dans le cortex normal. Dans de nombreuses zones, les capillaires étaient enserrés dans des manchons de tissu fibreux hyalinisé.

2°)- Les extrusions (ou protubérances des cellules corticales au dehors de la capsule fibreuse). Elles furent observées dans la majorité des glandes. En section transversale, une extrusion apparaît comme un amas de cellules, en forme de champignon, relié au cortex dont il est issu, par un étroit collet. La plupart étaient recouvertes par une fine pellicule capsulaire étirée qui était déhiscente en de nombreux points. A travers ces orifices

dès **bouquets** de **cellules corticales** se répandaient à l'intérieur de la graisse périglandulaire.

Les extrusions furent trouvées dans 70 des 71 glandes étudiées, de taille toujours inférieure à 3 mm., en nombre variable allant de 1 ou 2 jusqu'à plus de 30 pour certaines glandes.

Il n'y avait pas de **corrélation** évidente entre l'incidence des extrusions et le degré de "nodularité" du **cortex**; bien qu'elles soient plus souvent rencontrées lorsqu'il existe un nodule sous-jacent, on en trouvait aussi dans des zones de **cortex sain**. En section, elles peuvent prendre l'apparence d'un nodule **cortical** détaché, mais l'absence de radiations et l'aspect irrégulier des vaisseaux qu'elles contiennent permettent de les distinguer.

Un trait caractéristique de l'hyperplasie nodulaire est la perte du contour normal, régulier de la glande : il est dû aux extrusions et aux nodules (de même, à l'intérieur de la glande, des distorsions de la médullaire peuvent être rencontrées). Comme il n'y a pas de définition morphologique communément acceptée de l'hyperplasie nodulaire, une grande variation dans l'incidence a été rapportée. Beaucoup d'auteurs ont considéré que l'adénome solitaire non

fonctionnel était une entité bien distincte de l'hyperplasie nodulaire (DEMPSEY, SPAIN). Au terme de cette étude, il est possible de dire que l'aspect d'hyperplasie nodulaire peut être aisément défini au point de vue morphologique et histologique. Un type de désorganisation corticale est commun à toutes les glandes atteintes; la lésion initiale consiste en des distorsions spiralées de l'agencement des cellules claires qui vont s'isoler en petits nodules. Ce processus se développant lentement va donner de nombreux nodules de tailles variées. Toutes les parties de la glande peuvent être touchées. Ce mode de croissance hypertrophique, particulièrement net pour les extrusions, a déjà été décrit par d'autres auteurs (RUTISHAUSER & ROSNER).

Les adénomes ou gros nodules ne se sont jamais, en fait, révélés être isolés et l'examen complet de la glande a mis en évidence des petits nodules et des extrusions associés. Ceci suggère que les gros nodules ne sont rien d'autre qu'une extension du processus hyperplasique.

En ce qui concerne les lésions des artères capsulaires et des artérioles, le trait caractéristique de cette série est la fréquence très élevée et l'extrême sévérité des altérations dégénératives des artères et artérioles

de la capsule. Hyalinose (artériolosclérose) et athérosclérose sont notées dans plus de 86% des cas. Dans 30% des cas, des zones d'atrophie corticale furent notées, en association avec des oblitérations complètes des vaisseaux capsulaires.

Dans 50% des cas, il existait une hypertension artérielle dont les 2/3 étaient essentielles et 1/3 d'origine rénale. Dans 80% des cas, le poids du coeur était supérieur à la normale.

Dans une deuxième série comprenant 113 glandes prélevées au hasard, il trouve, dans 65% des cas, un état d'hyperplasie discrète ou importante.

Pour les sujets dont les surrénales étaient normales, 12% présentaient une hypertension et 7,5% avaient une artériopathie des vaisseaux capsulaires, alors que pour le groupe dont les surrénales présentaient un aspect nodulaire, la proportion d'hypertension s'élevait à 35% et la fréquence des lésions artérielles capsulaires s'échelonnait entre 56 et 75% des cas.

Faisant une comparaison entre les méthodes d'approche du problème reliant une hypertension artérielle et un aspect adénomateux des surrénales et les techniques utilisées par de nombreux auteurs (RINEHART, DAWSON, SHAMMA, KOKKO, CALLAWAY et DEVENYI), DOBBIE et ses collaborateurs

concluent à la grande difficulté d'établir des conclusions valables, tant il y a de différences dans la terminologie et les techniques.

Toutefois, en dépit des résultats différents de chaque série, il semble bien que les nodules corticaux soient plus fréquents dans les surrénales des sujets hypertendus que dans celles des sujets normaux.

En outre, les aspects hyperplasiques et adénomateux se rencontrent plus fréquemment chez les sujets dans les tranches d'âge supérieures à 50 ans.

De cette étude, ils déduisent que si l'on passe du système général (hypertension systématique) aux états vasculaires locaux (artères surrénales), il y a une très nette augmentation du degré de corrélation avec l'existence de nodules corticaux.

Dans leur première série, 50% des sujets étaient hypertendus, 76% sont morts par atteinte cardio-vasculaire, et 86% avaient des lésions significatives des artères surrénales. Ces chiffres sont confirmés par les résultats de la seconde série.

Pour ces auteurs, il apparaît clairement que l'atteinte artérielle locale est le dénominateur commun qui unit hypertension systémique et hyperplasie nodulaire.

Quand on compare ceci avec le fait que l'on trouve fréquemment des zones d'atrophie segmentaire dans les surrénales hyperplasiées, il est hautement tentant de penser que l'artériopathie (quelle que soit son origine) est le facteur déclenchant et que l'hyperplasie focale est une réponse à la perte de substance due à l'ischémie locale.

Il semble presque incroyable que l'effet de l'atteinte vasculaire sur la structure et le fonctionnement du rein, qui est si bien établi, ait été presque totalement ignoré pour un organe contigu. Puisque la surrénale est, en tant que glande endocrine, hautement dépendante de sa vascularisation, il semble logique de se tourner vers des atteintes de celle-ci pour comprendre une partie des troubles qui peuvent toucher celle-là.

L'idée tenace que les nodules corticaux sont des causes probables d'hypertension, plutôt que de les voir comme étant des conséquences de celle-ci, a entraîné de nombreux chercheurs dans des entreprises délicates.

En résumé, les auteurs s'en tiennent au schéma suivant :

- l'hypertension artérielle, dont on sait les liaisons avec l'athéromatose et l'artériolosclérose, entraînerait une

artériopathie capsulaire, elle-même responsable d'ischémie focale et de perte de substance au niveau du cortex surrénal, celui-ci réagissant par des formations nodulaires ou hyperplasiques.

Les groupes d'âge avancé comportent de manière plus fréquence des sujets atteints d'hypertension artérielle (CUNY, MIALL). Il semble donc normal, si l'on admet les données précédentes, de trouver chez les sujets âgés une plus grande proportion d'anomalies architecturales du cortex surrénal.

Nous nous efforcerons, dans la partie suivante, d'effectuer une classification simple parmi ces principaux types d'anomalies corticales et d'en préciser les caractères afin de pouvoir présenter nos observations personnelles et établir une éventuelle corrélation avec l'hypertension.

o o
o

Tableau comparatif sommaire
des principaux travaux.

.../...

Auteurs	Nombre de cas	A D E N O M E S		
		critères utilisés	fréq. globale	fréq. H.T. chez suj. a
INEHART et CAPELLER 1941	26 H	Nodules Cortic.	20%	
	100 N	∅ > 1 cm	3%	
USSI et BLUMENTHAL 1945	9000 NS	Nodules de toutes tailles	1,45%	42%
COMMONS et CALLAWAY 1948	7437 NS	Nodules Cortic.		
		∅ > 0,3 cm	2,86%	25%
DAWSON 1956	45 H	Nod. Cort.	16%	
	45 N	∅ > 0,2 cm	9%	
SHAMMA et GODDARD 1958	298 H	Nod. Cort.	20%	
	220 N	∅ > 1,5 cm	1,8%	
KOKKO et BROWN 1967	I495 NS	Nod. Cort.		
		∅ > 0,5 cm	1,41%	58,6%
DEVENYI 1967	5120 NS	Nod. Cort.		
		∅ > 0,3 cm	3,6%	32%
SALOMON et TCHERTKOFF 1968	37 H	Nod. Cort.	14%	
	88 N	∅ > 1 cm	6%	
HEDELAND et OSTBERG 1968	119 H	Nod. Cort.	12,4%	
	620 N	∅ > 0,2 cm	7,9%	

H = sujets hypertendus

N = sujets normotendus

NS= sujets non sélectionnés

+ ce chiffre s'explique par l'âge moyen élevé des
sujets de référence qui étaient supérieurs à
63 ans dans cette étude.

Hyperplasie nodulaire		% H.T.A.	Pds moy.	fréq.
A.suj.	critères utilisés	% glob.	%H.T.A.	suj.sains:gland.
adénom.		chez hyp.		anomal
				fonct.
				âge
	déformations macroscopi-	78%		15,4 g
	ques cortex + distor-			
	sion des travées	7%		11,2 g
22%				
14%				
	petits nodules cortic.	33%		15,3 g
	+ effractions capsulaires	29%		11,8 g
	nodules corticaux de	68%		
	0,5 à 0,8 cm ø			
	encapsulés	42%		
4% +	poids glandulaire			
	arrangement cellulaire	7,4%	68,7%	64% +
	contenu lipidique			
	nombreux amas nodulai-	100%		
	res de 0,2 à 0,3 cm ø			
	encapsulés	100%		

ADENOMES ET HYPERPLASIES

DE LA CORTICO-SURRENALE

ETUDE CHEZ LE SUJET AGE

(Contribution personnelle)

-:-:-

Parmi les différents aspects décrits précédemment, beaucoup, sous un vocable différent, recouvrent la même chose; d'autres, par contre, représentent des états bien distincts.

Trois types de perturbation sont cependant individualisables dans presque tous ces travaux.

- 1°) - Les aspects d'hyperplasie simple (où le poids glandulaire représente le critère diagnostique majeur).
- 2°) - Les nodules corticaux (de taille très variable selon les auteurs).
- 3°) - Les adénomes vrais.

Nous emprunterons à ANDERSON et à CHOMETTE les bases de notre classification. Elle se fera sur des critères macroscopiques et surtout microscopiques. Nous distinguerons aussi trois aspects fondamentaux :

- 1°) - l'hyperplasie diffuse
- 2°) - l'hyperplasie nodulaire
- 3°) - les adénomes.

L'hyperplasie diffuse : le diagnostic en est surtout macroscopique; les glandes sont augmentées en volume et en poids, mais non déformées; en général, l'atteinte est bilatérale.

L'aspect histologique est pratiquement normal; le processus hyperplasique atteignant une ou plusieurs couches du cortex d'une manière identique et régulière. Il n'y a pas de déformation architecturale, mais simplement augmentation d'épaisseur des couches corticales atteintes.

Cet aspect hyperplasique est souvent associé à des perturbations fonctionnelles avec un syndrome clinique manifeste (Cushing, syndrome adrénogénital) Il est très rare en pratique et ne sera pas observé au cours de notre expérimentation.

L'hyperplasie nodulaire : elle est, par contre, beaucoup plus fréquente et le diagnostic sera principalement microscopique.

A l'examen direct, la glande peut être légèrement augmentée de volume et présenter une surface bosselée ainsi qu'un épaissement cortical, mais ceci est inconstant et d'authentiques aspects

d'hyperplasie nodulaire peuvent se rencontrer dans des glandes normales ou d'allure atrophique.

Macroscopiquement ces glandes présentent de nombreux petits points jaunes de 1 à 2 mm. de $\varnothing$ pouvant quelquefois aller jusqu'à une limite supérieure de 5 mm. Ils sont surtout visibles dans la fasciculée mais peuvent, toutefois, siéger dans la graisse péri-surrénale ou sur la capsule.

Histologiquement il s'agit, soit de petits foyers curvilignes, arciformes, de cellules claires ayant tendance à s'isoler et entraînant une désorientation des travées spongiocytaires normales, soit de petits îlots, mieux individualisés, de cellules fasciculées riches en lipides, réalisant des aspects dits "pseudo-adénomateux".

Ces formations siègent plus fréquemment dans la fasciculée, avec une prédilection pour la partie moyenne de cette zone; la réticulée, par contre, en est presque toujours indemne.

Autour de ces formations qui perturbent l'architecture normale, les travées spongiocytaires ont tendance à se collaber; les cellules voisines ainsi refoulées délimitent, avec les fibres de

réticuline périphériques étirées, une pseudo-capsule isolant plus ou moins ces nodules naissants.

Sur le plan fonctionnel, l'ensemble de la glande apparaît souvent délipidé, ce qui traduirait un état de surcharge.

Aussi, très caractéristique et très fréquente (CUENDET - DELARUE), bien que non obligatoire, est la présence d'îlots cortico-surrénaliens extra-capsulaires dans de telles glandes; ces îlots ou extrusions cellulaires se différencient nettement des surrénales aberrantes et des nodules extra-capsulaires par leur absence de structure organoïde franche et, notamment, l'aspect irrégulier de leurs vaisseaux.

De petite taille, 1 à 2 mm., et en nombre variable (de 2 ou 3 à plusieurs dizaines), ils siègent dans la graisse péri-glandulaire à proximité, toutefois, de la capsule; (il importera donc d'être assez conservateur vis-à-vis de cette graisse lors du prélèvement autopsique).

Ces extrusions, au point de vue cytologique, apparaissent formées de cellules claires, volumineuses,

à cytoplasme riche en lipides, homologues des spongiocytes de la fasciculée. Rarement quelques cellules peuvent présenter un type réticulaire. Ces extrusions apparaissent comme la traduction d'un processus hypertrophique important atteignant la corticale. Ainsi, la présence de distorsions arciformes dans l'agencement des cellules claires avec tendance à l'isolement et à la formation de petits nodules, l'existence d'îlots cortico-surrénaux extra- capsulaires et la disparition de la régularité du contour glandulaire apparaissent comme des caractéristiques de l'hyperplasie nodulaire.

Quant aux adénomes, de $\varnothing$ supérieur à 1 cm., ils se présentent macroscopiquement sous l'aspect d'une masse ovoïde, homogène, jaune ou brune à la coupe, déformant la glande.

Volontiers uniques, ils compriment les cellules voisines et sont isolés du tissu voisin par un réseau de fibres de réticuline condensées, mais il ne s'agit pas là d'une authentique capsule. Des travées fibreuses peuvent, en pénétrant la masse

cellulaire, donner un aspect de lobulation.

Au microscope, les cellules apparaissent de types variables mais, le plus souvent, ont un aspect spongiocytaire; de temps à autre quelques cellules à cytoplasme granuleux, et même éosinophile, sont rencontrées dans la masse des cellules claires.

L'architecture tissulaire est du type fasciculaire, mais les travées cellulaires sont torsadées et entrelacées et, sur un seul champ du microscope, il est quelquefois difficile de différencier ces aspects des pseudo-adénomes précédemment décrits.

Dans le centre de ces adénomes, il est possible de rencontrer des zones d'hémorragie ou de dégénérescence hyaline. Ce caractère étant partagé avec les adénomes sécrétants. De l'avis de nombreux auteurs, (NEVILLE - SHERWIN) il est pratiquement impossible, par les méthodes histologiques classiques, de différencier anatomiquement les adénomes non fonctionnels des adénomes sécrétants responsables d'hyperaldostéronisme primaire.

Le problème des relations entre les aspects d'hyperplasie nodulaire et les adénomes non fonctionnels est controversé.

Pour certains, dont DOBBIE, ces adénomes représentent une exagération du processus hyperplasique qui, en se développant peu à peu, va finalement donner naissance à des formations adénomateuses nettement isolées. Pour affirmer ses conceptions, il se base sur le fait qu'il est courant, à l'examen approfondi des glandes porteuses d'adénomes, de trouver associé un aspect d'hyperplasie nodulaire sous-jacente.

Pour d'autres, (CHOMETTE) ces adénomes ne seraient pas associés à l'hyperplasie nodulaire, dont ils ne dériveraient pas, bien qu'ils puissent en avoir les mêmes origines. Ils représenteraient des modes réactionnels tissulaires différents à un même processus de stimulation.

Quoi qu'il en soit, ces adénomes, faciles à isoler, se différencient bien morphologiquement de l'hyperplasie nodulaire, et il apparaît donc légitime, (quelles que puissent être leurs relations) d'en faire une catégorie propre.

Notre étude, effectuée dans le cadre de l'hôpital hos ice d'Ivry, porte sur 28 sujets non sélectionnés. Il s'agit d'une population d'hospice caractéristique à prédominance féminine; les âges extrêmes se situent entre 54 et 97 ans et l'âge moyen est de l'ordre de 82 ans.

Il est probable que dans une telle population la fréquence d'un facteur pathologique soit plus élevée, notamment en ce qui concerne les lésions cardio-vasculaires. Ces facteurs ayant, en effet, pu déterminer l'admission à l'hospice. D'autre part, il est possible que le nouveau mode de vie imposé ait une répercussion sur les chiffres tensionnels qui peuvent se trouver abaissés par rapport aux chiffres antérieurs à l'admission.

Méthodes d'étude -

Les deux glandes surrénales furent prélevées lors de l'autopsie qui eut lieu de 2 à 12 heures après le décès, selon les circonstances. Elles furent grossièrement dégraissées au ciseau en respectant, toutefois, la couche proche de la capsule. Chaque glande fut ensuite pesée et envoyée dans une solution de formol à 10% à l'hôpital de la Pitié (service du Professeur CHOMETTE), qui se chargea de l'analyse histologique.

Celle-ci fut faite sur une portion longitudinale de la glande prélevée au hasard sur la zone médiane, en cas de surrénale apparemment normale, et sur la zone pathologique, en cas de lésion macroscopiquement évidente.

Le procédé de coloration utilisé fut l'hématéine-éosine de routine.

Au terme de cette étude, les aspects rencontrés furent étiquetés selon les critères de classification précédemment définis. L'aspect fonctionnel de la glande fut décrit, lui aussi, ce qui, pour certains cas, posa quelques difficultés d'interprétation.

L'hypertension fut jugée uniquement par rapport aux chiffres tensionnels. Etant donné que nous possédions, pour chaque malade, un dossier couvrant une période de plusieurs années avec des prises de tension régulières (et à l'exclusion des chiffres relevés lors d'atteintes aiguës), nous n'avons pas fait appel au poids cardiaque pour affirmer l'hypertension.

Furent considérés comme hypertendus tous les sujets dont la tension diastolique fut trouvée supérieure à 90 mm. Hg à plusieurs reprises, et comme normotendus tous ceux dont la diastolique était inférieure à ce chiffre. Pour les cas intermédiaires (diastolique = 90 mm. Hg),

la tension systolique fut prise en considération et les sujets classés en hypertendus si cette systolique se trouvait supérieure à 150 mm. Hg à plusieurs reprises.

RÉSULTATS -

Les résultats figurent dans le tableau ci-joint (A).

Les sujets furent répartis en 4 classes, selon l'aspect de leurs surrénales, après examen macroscopique et histologique.

1°) - Surrénales normales.

2°) - Surrénales présentant une hyperplasie corticale nodulaire.

3°) - Surrénales adénomateuses

et, enfin :

4°) - une colonne à part pour les aspects n'entrant pas dans cette classification. (Ici, dans notre étude, une métastase surrénalienne gauche d'un adénocarcinome pancréatique).

L'âge de chaque sujet ainsi que les chiffres tensionnels (systolique et diastolique) furent recueillis et portés en face de chaque cas. Il s'agit des chiffres tensionnels moyens représentant la moyenne arithmétique

Age : T. S.	A. d.	Age : T. S.	A. d.	Age : T. S.	A. d.	Age : T. S.	A. d.	Age : T. S.	A. d.	Age : T. S.	A. d.	Age : T. S.	A. d.		
Mme LAP...	: 97	: 14	8	M. H. LAU...	: 90	: 11	6	Mme DEBE...	: 88	: 16	8	Mme RIB...	: 74	: 13	8
Mme GUIL...	: 78	: 13	7½	M. P. DUP.	: 64	: 14	8		:	:	:		:	:	:
Mme TAU...	: 97	: 20	10	Mme EKI...	: 80	: 16	9	(Adénomes	:	:	:	Surrén. gauche : Métas-	:	:	:
Mme SAG...	: 86	: 14½	7	Mme ANN...	: 86	: 17	10	bilatéraux)	:	:	:	tase d'un adénocarc.	:	:	:
Mme CHEV...	: 85	: 17	10	Mme GAR...	: 85	: 19	9		:	:	:	pancréatique.	:	:	:
Mme HAE...	: 73	: 15	8	Mme DRA...	: 86	: 16	9		:	:	:		:	:	:
Mme REG...	: 86	: 14	7	Mme RAI...	: 78	: 20	11		:	:	:	Surrén. droite : normale.	:	:	:
Mme MOR...	: 71	: 11	7	Mme HUN...	: 86	: 13	6		:	:	:		:	:	:
Mme CHIC...	: 74	: 16	9	Mme BRE...	: 77	: 16	9		:	:	:		:	:	:
Mme SOB...	: 93	: 15	8		:	:	:		:	:	:		:	:	:
Mme BIS...	: 78	: 12	6	Age moyen	81 ans				:	:	:		:	:	:
Mme JEU...	: 78	: 14	7	T.A. moyennes	s.=15,8				:	:	:		:	:	:
Mme BON...	: 80	: 13½	7	d.= 8,5					:	:	:		:	:	:
N. P. SPE.	: 78	: 15	7½	Age moyen	82 ans				:	:	:		:	:	:
Mme POUP...	: 76	: 16	10	T.A. moyennes				s. = 15,8	:	:	:		:	:	:
Mme RET...	: 87	: 15	8					d. = 8,5	:	:	:		:	:	:
Mme LES...	: 87	: 21	11						:	:	:		:	:	:
Age moyen	82½														
T.A. moyennes	s.= 15,0														
d.= 8,1															

54 bis
(tab. "A")

entre trois ou quatre prises de tension isolées et effectuées loin de tout état pathologique notable (collapsus, pyrexie, etc..) ou de toute thérapeutique agressive (diurétique, neuroleptique ou autres).

Le fait que pour la plupart des sujets nous disposions de dossiers s'étalant sur plusieurs années, nous a autorisé la pratique de telles méthodes.

Sur un total de 28 sujets que comporte cette étude, 17 (soit 60,7%) présentaient des glandes surrénales que nous avons considérées comme normales,

9 (soit 32,1%) présentaient une hyperplasie nodulaire franche,

et 1 sujet (soit 3,5%) des cas) était porteur de réels adénomes bilatéraux.

Enfin, 1 sujet présentait une métastase d'un adénocarcinome pancréatique au niveau de sa surrénale gauche et fut porté dans une catégorie à part, bien que sa surrénale droite soit normale.

L'âge moyen des sujets dont les surrénales étaient normales se situait autour de 82 ans $\frac{1}{2}$. Celui du groupe à surrénales hyperplasiques aux environs de 81 ans. Le sujet

porteur d'adénomes était âgé de 88 ans.

La tension artérielle moyenne du groupe à surrénales normales était de 15,1 pour la systolique et de 8,1 pour la diastolique; contre une systolique à 15,3 et une diastolique à 8,5 pour le groupe à surrénales hyperplasiques; si l'on fait entrer dans ce groupe le sujet porteur d'adénomes, ces chiffres ne sont pas sensiblement modifiés.

Si nous considérons comme hypertendu tout sujet dont la diastolique est supérieure à 90 mm. Hg ou la systolique supérieure à 150 mm. Hg (notamment en cas de diastolique = à 90), nous constatons qu'il y a 5 sujets atteints d'hypertension artérielle dans le groupe à surrénales normales, soit 30% des cas, contre 6 sujets, soit 60% des cas, dans le groupe porteur d'anomalies corticales.

Devant ces résultats, et compte tenu du faible nombre de sujets dans chaque catégorie, nous avons pratiqué une étude statistique (test "t" de Student-Fisher) relative aux comparaisons de moyennes, ceci pour chaque paramètre : Age, tension diastolique, tension systolique.

Les résultats de cette étude sont donnés dans le tableau ci-joint (3).

Tension Diastolique

Hyperplasie Nodulaire

m₁ = 15,12 m₂ = 8,56
 σ_1 = 2,50 σ_2 = 1,67
 n₁ = 17 n₂ = 9

Surrénales Normales

m₁ = 8,18
 σ_1 = 1,38
 n₁ = 17

t = 0,612

t = 0,562

Tension systolique

Hyperplasie Nodulaire

m₂ = 15,70
 σ_2 = 2,82
 n₂ = 9

Surrénales Normales

m₁ = 82 ans $\frac{1}{2}$
 σ_1 = 8,0

Hyperplasie Nodulaire

m₂ = 81 ans $\frac{1}{3}$
 σ_2 = 7,8

m = moyenne
 σ = écart type
 n = nombre d'individus.

A g e

Nous avons donc effectué entre chaque population :

- a) - celle à surrénales normales
- b) - et celle à surrénales porteuses d'anomalies corticales

une comparaison des moyennes des chiffres tensionnels en essayant de trouver si la différence de moyenne ainsi rencontrée était significative.

En ce qui concerne la tension diastolique, dans la première population (surrénales normales), comprenant 17 individus, la moyenne était de 8,18 et l'écart type de 1,38.

Dans le second groupe, (surrénales hyperplasiques), comprenant 9 individus, la moyenne était de 8,56, l'écart type de 1,67 et le "t" trouvé de 0,562. Ce qui nous conduit à admettre que la différence tensionnelle entre ces deux populations n'est pas significative.

En ce qui concerne la tension systolique nous avons, de la même manière, pour le premier groupe une moyenne de 15,12 et, pour le deuxième groupe, une moyenne de 15,70.

Dans le premier groupe, l'écart type est de 2,50 et dans le deuxième groupe, il est de 2,82. Le "t" est ici de 0,612 et toujours non significatif. Si l'on associe hyperplasie et adénome la moyenne est légèrement plus élevée, 15,8, ainsi que le "t", mais la différence reste toujours non significative.

Quant à l'âge, la simple comparaison des moyennes (82 ans $\frac{1}{2}$ pour le premier groupe et 81 ans $\frac{1}{3}$ pour le deuxième) et des écarts types (8 dans le premier cas et 7,8 dans le second) permet de dire que là non plus il n'y a pas de différence notable entre ces deux catégories.

DISCUSSION -

Présente chez 32% des sujets, l'hyperplasie nodulaire, telle que nous l'avons définie, apparaît donc comme une atteinte anatomique fréquente de la cortico-surrénale sénile. Si l'on ajoute à ce chiffre celui des adénomes (3%), c'est plus d'un tiers des sujets âgés qui présentent des altérations morphologiques de leur cortex surrénal; encore que ces chiffres soient probablement sous-estimés. En effet, il est fort probable que dans le groupe

des sujets à surrénales saines il y en ait plusieurs chez lesquels on puisse en réalité trouver une hyperplasie nodulaire débutante. Ceci tient à notre technique d'étude qui, lorsque les glandes ne présentaient pas d'anomalies macroscopiquement évidentes, portait sur une tranche de section longitudinale de chaque glande et non sur la totalité. Seules, des coupes en série avec reconstitution spatiale permettraient d'établir la fréquence réelle de telles atteintes. En outre, que nous n'ayons trouvé qu'un seul adénome sur 28 sujets, permet de conclure à la relative rareté de ce type de formation, mais ne donne en réalité aucune indication valable sur sa fréquence exacte; un nombre plus important de sujets est sans conteste nécessaire.

Il semble donc légitime de pouvoir compter sur une fréquence supérieure à 35% des cas dans la réalité.

Considérant les relations avec la tension artérielle, il semble qu'il y ait, à première vue, une discordance entre les résultats fournis par l'étude des fréquences simples et les calculs statistiques. Comment, en effet, concilier le fait que l'on ne trouve pas de différence significative par l'analyse statistique entre les chiffres

tensionnels des 2 groupes de sujets, alors que dans le groupe dont les glandes sont hyperplasiques, 60% des sujets peuvent être considérés comme hypertendus, contre 30% seulement dans le groupe dont les surrénales sont normales. C'est que, en réalité : fixer un seuil au-dessous duquel un sujet est hypertendu est un geste "arbitraire". Sous l'angle statistique, par rapport aux chiffres tensionnels, les 2 populations que nous avons isolées par l'aspect anatomique de leurs surrénales appartenaient bel et bien à un même ensemble.

Par ailleurs, on sait la fréquence plus grande de l'hypertension dans les âges avancés; ainsi, dans notre étude, 11 sujets sont hypertendus, ce qui donne une fréquence globale de 40%; on sait, en outre, que dans un même groupe d'âges élevés, les femmes présentent des chiffres légèrement supérieurs (MASTERS). Il apparaît donc déjà que ces écarts extrêmes (30% et 60% des cas) se distribuent plus régulièrement autour d'une valeur centrale.

Enfin, si nous comptons maintenant comme hypertendus uniquement les sujets dont la diastolique est supérieure à 9 ou la systolique supérieure à 16 (et non plus 15), la dispersion apparaît encore plus réduite puisque la

fréquence globale de l'hypertension se situe à 25% des cas pour l'ensemble, que pour le groupe à surrénales normales elle est de 22% et que, dans le groupe porteur d'anomalies corticales, elle n'est plus que de 30%.

Ainsi, en mettant en évidence l'absence de différence majeure entre ces 2 populations au point de vue tensionnel, nous apportons des arguments contre l'hypothèse selon laquelle ces anomalies (hyperplasies nodulaires et adénomes) seraient des aspects fonctionnels. En effet, si ces anomalies jouaient un rôle dans la création ou l'entretien d'un état hypertensif, on devrait observer une très nette élévation des chiffres de ce groupe, établissant ainsi une corrélation positive entre hyperplasies nodulaires, adénomes et maladies hypertensives. Toutefois, de plus grandes séries seraient souhaitables; associées à des recherches biochimiques sur le contenu stéroïdien (aldostérone et corticostérone) des formations nodulaires corticales, elles devraient permettre de trancher définitivement cette question.

KAPLAN et COOK, qui se sont livrés à de telles analyses hormonales sur des adénomes corticaux prélevés sur des sujets atteints d'hypertension essentielle, ont montré que ces adénomes ne produisaient pas de quantités

importantes d'aldostérone et qu'ils n'étaient donc probablement pas cause d'hyperaldostéronisme primaire; ces adénomes ne contenaient pas plus d'aldostérone que le tissu surrénal normal et toujours très nettement moins (20 à 30 fois) que les adénomes responsables d'un hyperaldostéronisme vrai. Ces auteurs ont conclu que la présence de tels adénomes n'est pas en soi une preuve d'hyperaldostéronisme primaire et que la responsabilité de l'hypertension ne doit donc pas leur être attribuée.

Ces résultats n'impliquent cependant pas l'absence de toute relation entre anomalies du cortex surrénalien et hypertension artérielle. Ils rendent peu probable l'hypothèse selon laquelle hyperplasies nodulaires et adénomes seraient cause de l'hypertension, mais ne s'opposent pas, et en cela nous suivrons les opinions de DOBBIE, à l'idée selon laquelle la maladie hypertensive pourrait être un facteur d'altérations corticales nodulaires. C'est, pour cet auteur, par son retentissement sur les artérioles corticales (hyalinose et artériolosclérose) que l'hypertension agirait, créant des zones d'insuffisance circulatoire. L'ischémie locale engendrée serait le stimulus déclenchant à une hyperplasie corticale de régénération. A l'appui de ces théories viennent s'ajouter les faits qu'il est fréquent

de trouver des zones d'atrophie corticale dans les surrénales présentant une hyperplasie nodulaire (ces zones d'atrophie correspondraient aux régions atteintes par l'oblitération vasculaire), et que dans les surrénales séniles on trouve fréquemment des amas lympho-plasmocytaires (cellules que l'on sait se trouver fréquemment autour des foyers de nécrose).

Ainsi s'expliquerait la plus grande fréquence des perturbations architecturales du cortex surrénal chez le sujet âgé puisque la maladie hypertensive se rencontre avec prédilection dans les âges avancés.

Toutefois, il est possible que seuls un certain niveau tensionnel, une fragilité vasculaire particulière ou une évolution assez prolongée de l'hypertension puissent entraîner de telles perturbations.

Par ailleurs, le degré tensionnel n'est probablement pas le seul facteur entrant dans la genèse de tels troubles. Ainsi, plusieurs travaux ont montré le rôle de l'ischémie rénale dans l'hyperaldostéronisme. LAIDLAW et ses collaborateurs ont été les premiers à montrer l'existence, dans un cas de sténose unilatérale de l'artère rénale, d'une hyperplasie adénomateuse associée des surrénales. D'autres travaux sont venus confirmer ces résultats, ainsi ceux de BLOCH, BLAGG et NEGOTTA.

Le développement d'une hyperplasie corticale apparaît dès lors comme un mode de réaction du cortex face à une agression ou à une stimulation excessive. En outre, les stress importants et prolongés peuvent induire (stade II de SAYERS) le même genre de perturbations corticales, et les travaux de SYMINGTON ont montré qu'il en était de même pour les perfusions prolongées de corticotrophine.

Ces aspects d'hyperplasie corticale seraient donc, en fait, des aspects secondaires, soit à une pathologie vasculaire locale (hypertension artérielle), soit à un état d'épuisement ou d'hyperstimulation. On conçoit, dès lors, que les relations entre tension artérielle et présence de nodules corticaux ne soient pas plus évidentes. De nombreux facteurs peuvent avoir interféré dans la genèse de tels aspects, notamment les circonstances de décès, même si l'aspect fonctionnel de la glande (déplétion lipidique focale ou diffuse) nous a quelquefois guidés pour la classification.

C O N C L U S I O N

=====

Notre étude, qui a porté sur des surrénales de 10 sujets âgés, non sélectionnés, avait pour but de montrer la fréquence des anomalies morphologiques du cortex et d'en effectuer une classification simple.

Puis, nous avons abordé le problème des relations entre de telles anomalies et l'existence d'une hypertension artérielle.

Chaque glande fut l'objet d'une étude macroscopique et microscopique. L'hyperplasie corticale nodulaire s'est révélée être une atteinte fréquente (32% des cas) chez le sujet âgé. Par contre, les adénomes spongiocytaires authentiques, tels que nous les avons précédemment définis, furent rencontrés relativement rarement (3% des cas). Toutefois, vu le nombre restreint de nos observations, il est possible que cette fréquence soit sous-estimée.

En regroupant sous une même dénomination "d'hyperplasie corticale nodulaire" des aspects qui sont parfois décrits sous les noms de "nodules corticaux",

"micro-adénomes", "hyperplasie adénomateuse", et qui recouvrent des anomalies plus ou moins similaires, nous avons agi dans un esprit de systématisation et de simplification. En effet, l'étude bibliographique qui nous a mis en évidence la grande multiplicité des termes et des classifications utilisés dans ce domaine, nous en a montré l'arbitraire, et nous a conduits à l'adoption d'un système moins complexe.

Les rapports entre hyperplasie nodulaire (et adénomes) et hypertension artérielle n'ont pas montré de corrélations évidentes. Bien que dans le groupe des sujets porteurs d'anomalies corticales il y ait proportionnellement plus de sujets hypertendus (60% contre 30 chez les sujets à glandes normales) et que les chiffres tensionnels moyens soient légèrement plus élevés dans ce même groupe, les analyses statistiques effectuées (test de Student) n'ont pas abouti à des corrélations positives permettant pratiquement d'éliminer le rôle fonctionnel de tels aspects. Là encore, un nombre plus important de sujets permettrait peut-être de lever le doute.

Quoi qu'il en soit, si une relation existe, il semble bien qu'il faille la prendre dans le sens où

l'hypertension serait un facteur d'hyperplasie corticale, et non l'inverse (ce qui semble avoir été le point de départ de nombreux auteurs).

C'est probablement, ainsi que DOBBIE l'a décrit, par son retentissement sur l'état vasculaire du cortex surrénalien que s'explique l'action de la maladie hypertensive. L'ischémie de certaines zones du cortex entraînée par les altérations des artérioles capsulaires provoquant une hyperplasie de régénération dans les régions avoisinantes. Il est dès lors possible que seul un niveau tensionnel donné ou une maladie hypertensive évoluant depuis suffisamment longtemps puissent entraîner l'apparition de telles lésions; en ce cas, la corrélation entre hypertension artérielle et hyperplasie nodulaire corticale peut très bien ne pas présenter le caractère d'importance qu'elle devrait avoir dans le cas où les anomalies corticales seraient le primum movens de l'hypertension.

La pathologie vasculaire locale n'apparaîtrait alors que comme un processus d'agression particulier de la glande, le développement d'une hyperplasie nodulaire (ou d'un adénome) étant un mode de réponse réactionnel de ce cortex plus général, puisqu'on le retrouve aussi bien dans les états d'hyperstimulation par stress répétés ou

surcharge en ACTH exogène que dans ceux par ischémie rénale.

Hyperplasie corticale nodulaire et adénomes, que l'on retrouve fréquemment chez le vieillard (35% des cas), sont donc des aspects secondaires à une atteinte localisée ou généralisée. La maladie hypertensive représente probablement une cause majeure d'atteinte locale, l'hyperplasie qu'elle entraîne étant une hyperplasie de régénération.

Cette étude est bien trop modeste pour que l'on puisse prétendre en tirer des conclusions inébranlables; et, hormis le caractère de grande fréquence de l'hyperplasie nodulaire de la cortico-surrénale chez le vieillard, tout ce que nous avons dit ne nous a été que suggéré par les faits. Il est bien évident qu'une étude plus complète, et portant sur de plus grandes séries, serait souhaitable pour mettre à jour, d'une manière plus précise, les problèmes que posent les aspects anatomiques particuliers du cortex surrénalien chez le sujet âgé.

o o o
o o
o

B I B L I O G R A P H I E

=====

- ALBEAUX, FERNET M., BUGARD P., ROMANI JD. "Les variations des stéroïdes au cours de la senescence".
Presse Med. 1958 - 66 - 869.
- AMES R.F. "Perfusions prolongées d'angiotensine II et de norépinéphrine et pressions sanguines balance des électrolytes aldostérone et sécrétion du cortisol".
Journ. of Clin. Invest. 1965-44 n° 7 p.171
- ANDERSON WAD "The adrenal cortex" -
Ed. by MD MOON NEW YORK PB HOEBER -
Intern. Acad. of Pathology - p. 221 - 229 -1961
- BARTTER FC, LIDDLE GW., DUNCAN LE. Jr., BARBER JK. and DELEA CS. "The regulation of aldosterone in man, the role of fluid volume"
Journ. of. Clin. Invest. 1956-35 p. 1306
- BECK H., MAUBLANC C., BERTHAUX, LEVILLAIN R.
"Adénomes cortico-surrénaux des sujets âgés".
Semaine Hop. Paris - Mai 1964 40 - n° 23 - p.1371.
- BIRON P., KOIW E., NOWACZYNSKI W. et GENEST J.
"The effect of intravenous infusion of valine 5-angiotensin-II and other pressor agents on urinary electrolytes and cortico steroids, including aldosterone".
Journ. of. Clin. Invest. 1961-40 p. 338.
- BLAGG CR., GLANVILLE JN.- "Bilateral Renal Artery Stenosis and aldosteronism".
Brit. Jour. Rad. Juil. 64 - 37 - 554.

- BLOCH HS. - "Hypertension bilateral artery stenosis adreno cortical electrolytes levels".
J.A. MA. May. 1966 - 196 - n° 7 - 114
- CIER JF.- "Les enseignements de la médecine expérimentale dans les problèmes de l'hypertension".
Rev. franc. d'études cliniques et biologiques
1961-6 - n° 1- p. 73.
- COMMONS RR., CALLAWAY CP. - "Adenomas of the adrenal cortex".
Arch. Intern. Med. 1948 - 81 - 37 - 41.
- COHEN RB.- "Observation of cortical nodules in human adrenal glands - their relationship to neoplasia".
Cancer (Phil.) 19 - 552 - 1966.
- CONN JW.- "Primary aldosteronism - a new clinical syndrome".
J. Lab. Clin. Med. 45 - 3 - 1955.
- CONN JW., ROVNER - "Normokaliemic primary aldosteronism, detectable cause of curable hypertension".
JAMA 193 - 200 - 1965.
- CONN JW., COHEN EL., ROVNER DR et NESBIT -
"Normokaliemic primary aldosteronism its masquerade as essential hypertension "
JAMA - 195 - 21 - 1966.
- CRAEZE J., de WEER P. - "Action of aldosterone on the bladder and skin of the toad".
Nature Lond. 1964 - 202 - 298.
- CUNY - "Hypertension chez le sujet âgé".
Thèse Nancy - 1955.
- DAVIS JO., AYERS CR. et CARPENTER CCJ. - "Renal origin of an aldostérone stimulating hormone in dogs with thoracic caval constriction and in sodium depleted dogs". J. Clin. Invest. 1961 - 40 - 466.
- DAVIS JO., AYERS CR. et CARPENTER CCJ. - "Relation of renin angiotensin-II and experimental renal hypertension to aldostérone secretion".
J. Clin. Invest. 1961 - 40 - 2026.

- DAVIS JO., AYERS CR. et CARPENTER CCJ. - "Relation of renin angiotensin-II to the control of aldosterone secretion".
Circul. Res. 1962 - 11 - 171.
- DANSON H.P.-"Changes in the adrenal cortex in essential and renal hypertension".
Journ; path. and bact. 1956-72 - 393 - 409.
- DEANE HW., SHAW JM. and GREEP RO. - "The effect of altered sodium or potassium intake on the width and cytochemistry of the zona glomerulosa of the rat's adrenal cortex".
Endocrinology 1948 - 43 - p. 133.
- DEANE HW., MASSON GMC. - "Adrenal cortical changes in rats with various types of experimental hypertension".
Journ. Clin. Endocrinol. 1951 - 11 - 193.
- DEJARUE T., CHOMETTE G., PINAudeau Y., BROCHERIOU C. -
"Ilots cortico-surrénaliens extra-capsulaires".
Etude Anatomique et essais d'interprétation -
Arch. Anat. Pathol. 1966 - vol. 14 - n° 3 - p.187-190.
- DEMISBY W. - "The adrenal cortex in essential hypertension".
Arch. Path. 34 - p. 1031 - 1942.
- DOBBS JW. and SYMINGTON ET. - "The Adrenal Gland".
Journ. of Endocr. 1966 - 34 - 479.
- DOBBS JW.-"Adrenocortical nodular hyperplasia - the ageing adrenal".
Journ. path. bact. Sept. 1969 - 99 - 1 - 18.
- DEVENIE E.-"Possibility of normokaliemic primary aldosteronism as reflected in the frequency of adrenal cortical adenomas".
Journ. Clin. path. 1967 - 20 - 49.
- FISCHBERG- "Hypertension and nephritis".
London - 5th ed. 1954 - p. 279.
- FLANAGAN MJ., Mc DONALD JH. - "Heterotopic adrenocortical adenomas producing primary aldosteronism".
J. Urology - 1967 - 98 - 133.

- GENEST J., KOIW E., NOWACZYNSKI W. and LEBOEUF G. -
 "Further Studies on urinary aldosterone in
 human arterial hypertension".
 Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1958 - 97 - 676.
- GIROUD CJP., STACHENKO J. and PILETTA P. -
 "In vitro studies of the functional zonation of
 the adrenal cortex and of the production of aldosterone".
 Internat. Symposium on aldost. p. 56 - Churchill
 ed. 1958.
- GOETZ FC., MELBY, ZIMMERMAN B. and KENNEDY -
 "Primary hyperaldosteronism without adrenal tumors".
 Am. Journ. Med. 28 - 638 - 1960.
- HARTROFT PM., NEWMARK LN., PITCOCK JA. -
 "Relationship of renal juxtaglomerular cells to
 sodium chloride, adrenal cortex and hypertension."
 in Hypertension - Ed. Moyer, W. Saunders and Co.
 Philadelphia 1959.
- HARTROFT PM., and EDELMAN R. - "In Edema Mechanism and
 Management".
 Ed. by J. Moyer and Fuchs (Philadelphia) 1960.
- HEDELAND H., OSTBERG G. et HOKFELT B. -
 "On the prevalence of adrenocortical adenomas
 in an autopsy material in relation to hypertension
 and diabetes".
 Acta Med. Scand. 1968 - V. 184 - p. 211-214.
- JONES C. - "The adrenal cortex" -
 London - Cambridge University Press - 1957 - p. 234.
- JONES RS. - "Circulation" - 1953 - 7- 357.
- JUSNOT - "Recherche sur l'évolution histologique de la glande
 surrénale de l'homme".
 Thèse Bordeaux 1907 - n° 16.
- KAPLAN N., COOK R. et GULLEY S. - "The steroid content of adrenal
 adenomas and measurements of aldosterone production in patients with essential hypertension and
 primary aldosteronism".
 Journ. of Clin. Invest. 1967 - 46 - p. 728.
- KOKKO JB., BROWN TC. et BERMANN M. -
 "Adenome surrénalien et hypertension".
 Lancet. 4 Mars 1967 - 1 - p.468.

LAIDLAW J.L., YENDT ER., GORNALL AG. -

"Hypertension caused by artery occlusion stimulating primary aldosteronism".
Métabolism. 9 - 1960 - p. 612.

KOWALEWSKI K., RUTMAN S. et CEBULA W. -

"Essai d'exploration fonctionnelle de la cortico-surrénale des sujets âgés par le test de Robinson et le dosage des 17 ceto stéroïdes urinaires".
Acta. Clin. Belg. 1949 - 4 - 532.

LARAGH JH., ANGERS M., KELLY WG. and LIEBERMAN S. -

"Hypotensive agents and pressor substances.
The effect of épinéphrine, hor épinéphrine, angiotensine II and others on the secretory rates of aldosterone in man".
Journ. Clin. Invest. 1960 - 39 - p. 230.

LETULLE - "Note sur la dégénérescence graisseuse de la capsule surrénale".

Bull. Mem. Soc. Anat. Paris - 64 - 264 - 1889.

MASTERS AM., MARKS H., DACK SS. -

"Fréquence de l'hypertension artérielle dans les groupes d'âge élevé".
Journ. Of. Am. Med. 121 - 1251 - 1955.

MASTERS AM., LASSER RP., JAFFE ML. -

"Blood pressure in white people over 65 years of age".
Ann. Intern. Med. 48 - p. 284 - 1958.

MAXWELL MH., LUIU AN., FRANKLIN SS. -

"Facteurs cliniques et physiologiques permettant le diagnostic et le choix du traitement de l'hypertension réno-vasculaire".
Circul. Research 1967 - V.21 - Sup.2 - p.201.

MIALL WE., LOWELL HG. - "Relation between change of blood pressure and age".

Brit. Med. Journ. 5553 - p.660 - Juin 1967.

MULLER A., O'CONNOR M. - "An International Symposium on aldosterone".

Churchill Ed. London - 1er vol. 1958.

- NEVILLE AM., SYMINGTON T. - "Pathology of primary aldosteronism".
Cancer - 19 - 1894 - 1966.
- NEGOITA C. et Coll. - "Adrenal hypertension caused by adrenal
cortex adenoma and renal artery stenosis".
Rev. Med-Chirg. Iasi - 1968 - 72 - 753.
- PICKERING GW. - "The nature of essential hypertension".
J. & A. Churchill Ed. Ltd London - 1961.
- FILLIET - "Senescence des capsules surrénales".
Arch. Med. Exp. 1893 - 5.
- PINCUS G., ROMANOFF LP., MORRIS CW., WELCH P., RODRIGUEZ RM.-
"Metabolism of cortisol C14 in young and elderly men-
Secretions rates of cortisol and daily excretion of
tetra hydrocortisol, tetrahydrocortisone and cortolone"
Journ. Clin. End. 1961 - 21 - 14 - 13.
- FUECH, COMBIER et PAGES - "La cortico-surrénale sénile,
documents cliniques biologiques et anatomiques".
Montpellier Med. 1953- 43 - p. 616-629.
- RINEHART JF., WILLIAMS O. et CAPELLER WS. -
"Adenomatous hyperplasia of the adrenal cortex
associated with essential hypertension".
Arch. path. 1941 - 32 - p.169.
- ROSNER P. - "Hyperplasie cortico-surrénalienne extra capsulaire"
Path. et Microbiol. (Bâle) 1963 - 26-1.
- ROSNER P., GUENDET R. - "La fréquence des effractions cortico-
surrénaliennes dans le tissu adipeux péri-glandulaire".
Acta. Endocr. (Kbh). 1964 - 46 - 409 - 413.
- ROSS EJ. - "Conn's syndrome due to adrenal hyperplasia with
hypertrophy of zona glomerulosa".
AM. J. Med. 39-6 - 994 - 1002 -déc.1965.
- RUTISHAUSER E., ROSNER P. - "über die ein wanderung der zellen
der nebennierenrinde ins umliegende fettgewebe".
Virchows Arch. Path. Anat. 1963 -337 - 175-182.

- RUSSI S., BLUMENTHAL HT. et GRAY SH. -
 "Small adenomas of the adrenal cortex in
 hypertension and diabètes".
 Arch. Int. Med. 1945 - 76 - 284-291.
- SALOMON MD. et TCHERTKOFF MD. -
 "Tumors of the adrenal cortex and essential hyper-
 tension - the problem of clinico pathologic
 correlation".
 Vasc. dis. 1967-4 - 191.
- SALOMON MD., TCHERTKOFF MD. et MARQUEDEO I. -
 "Incidence and role of adrenocortical tumors
 in hypertension".
 Geriatrics Nov. 1968 - 23 - 179.
- SALOMON MD. et TCHERTKOFF MD. -
 "Adrenal tumors and benign hypertension".
 New York Journ. Med. - Sept. 1969- 2319-2322.
- MAYERS G. - "The adrenal cortex and homeostasis".
 Physiol. Rev. 30 - 241 - 320 - 1950.
- SHALMA AH., GODDARD JW., SOMMERS SC. -
 "A Study of the adrenal cortex in hypertension".
 Journ. chron. dis. 8 - 1958 - 545-587.
- SHERWIN RP. - "Present Status of pathology of the adrenal gland
 in hypertension".
 AM. Journ. of Surgery - 1964 - 107 - 136.
- SIMPSON SA. and TAIT JF. - "A quantitative method for the
 bioassay of the effect of adrenal cortical steroids
 on mineral metabolism".
 Endocrinology 50 - 1952 - p.150.
- SKEELTON FA. - "The adrenal cortex".
 Ed. by MD MOON New York PB Hoeber in 8 XIV -1955-
 p.315.
- SKINNER SL., Mc CUBBIN JW. et PAGE IM. -
 "Control of renin release".
 Circul. Research - 1964 - 15 - 1 - 64.

- SPAIN, DAVID M. and SEINSAFT P. -
 "Solitary adrenal cortical adenoma in elderly female".
 Archiv. of Path. 78 - 231 - Sept. 1964.
- SYMINGTON T., DUGUID WP. and DAVIDSON JN. -
 "Effect of exogenous corticotrophin on the histo-chemical pattern of the human adrenal cortex".
 J. Clin. Endocr. 16 - p.580 - 598 - 1956.
- SYMINGTON T. - "The human adrenal cortex in disease".
 Modern Trends in Pathology Ed. by COLLINS DH.
 London 1959 - Butter worth and co. 230 -375.
- TOBIAN C., TOMBOULIAN J., JANECEK J. -
 "Effect of high perfusion pressure on granulation of juxta glomerular cells".
 Journ. of Clin. Invest. 1959 - 38 - n°4 - p.605
- VANDER AJ., MILLER R. -
 "Control of renin release on dog".
 Am. Journ. of physiology - 1964 -207 - n°3 - p.237.
- WARTER J., SCHWARTZ J. et PIVEL E. -
 "L'exploration de la surrénale chez le vieillard".
 Sem. Hop. Paris 1954-30 - p.339 - 341.
- WARTER J., SCHWARTZ J. et PIVEL E. -
 "Glandes endocrines et senescence".
 Strasbourg Med. 1958 - p. 373 - 396.
- WHITE FN.- "Control of renin Secretion in the dog".
 Circulation - Sup. II - p. 219 - 1965.
- YOFFEY JM.-"The supra renal cortex - The structural Background in supra renal cortex".
 Proceeding 5th Symposium Colston Research Society -
 p. 31 - London Butterworth 1953.

Vu, le Président de Thèse

Vu, le Doyen de la Faculté

Pr. BERTHAUX

P. CASTAIGNE

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. MALLET

